

PTO 08-5440

CC=JP DATE=19811204 KIND=A
PN=56157422

ACETYLATED POLYGLYCOLIC ACID AND METHOD OF MANUFACTURE THEREOF
[Poriguriko-ru san asechirukabutsu oyobi sono seizo hoho]

Hiroshi Takayanagi, et al.

UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE
Washington, D.C. June 2008

Translated by: FLS, Inc.

PUBLICATION COUNTRY (19) : JP

DOCUMENT NUMBER (11) : 56157422

DOCUMENT KIND (12) : A

PUBLICATION DATE (43) : 19811204

APPLICATION NUMBER (21) : 55059464

APPLICATION DATE (22) : 19800507

INTERNATIONAL CLASSIFICATION (51) : C08G 63/42; A61K 47/00; A61L 17/00; C08G 63/46

INVENTORS (72) : NITTA, KAZUNARI

APPLICANT (71) : MITSUI TOATSU CHEMICALS, INC.

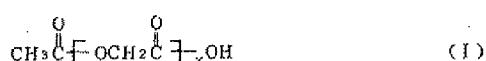
TITLE (54) : ACETYLATED POLYGLYCOLIC ACID AND METHOD OF MANUFACTURE THEREOF

1. Title of Invention

Acetylated Polyglycolic Acid and Method of Manufacture Thereof

2. Claim(s)

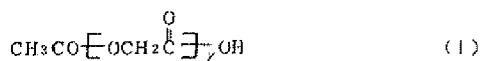
1. An acetylated polyglycolic acid represented by the Formula (I);



(where x in the Formula (I) represents an integer of from 150 to about 1,500).

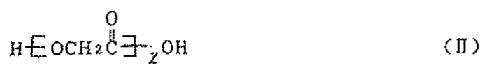
2. The compound of Claim 1 wherein x is from about 690 to about 1,200.

3. A method for manufacturing an acetylated polyglycolic acid represented by the Formula (I):



(where x in the Formula (II) represents the same meaning as mentioned above)

by treating polyglycolic acid represented by the Formula (II):



(where x in the Formula (III) represents an integer from about 150 to about 1,500)

with an acetylated agent.

3. Detailed Specifications

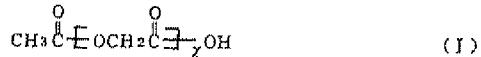
* Numbers in the margin indicate pagination in the foreign text.

The present invention relates to a polymerization reaction product, and in further detail, a polymerization reaction product having a solid-state bioabsorptivity and hydrolyzability normally capable of being manufactured by acetyloyating the terminal hydroxyl group of polyglycolic acid having a molecular weight of at least about 10,000. The polymerization reaction product in the present invention is worked into fibrous materials, self-supporting films, and the like, which are expected to be applied to the medical field as materials for sterile surgical procedures, such as sutures and binding threads, instruments for continually administering and controlling a constant amount of a drug into animals, etc.

Although it is known that polyglycolic acid has been employed as the main material in applications, as mentioned above, in the past (e.g., Tokuko JP-B No. S43-5192), in this case, because the fusion temperature is between 210°C and 230°C and the decomposition temperature is between 250°C and 260°C, the range in which the temperature can be set during melting and molding is narrow, and so control of the molding step is difficult.

As a result of repeating painstaking research to improve this drawback of polyglycolic acid, the inventors of the present invention were successful in obtaining a compound with good heat stability which can be melted and molded easily without losing the characteristics of polyglycolic acid like its bioabsorptivity, which led them to complete the present invention.

That is, the present invention relates to an acetylated polyglycolic acid represented by Formula (I):



(where x in Formula (I) represents an integer of from about 150 to about 1,500).

It is preferable that the difference between the melting temperature (220°C to 235°C) and the pyrolysis temperature (300°C to 315°C) be large, and in particular, x be 690 to 1,200°C).

The compound represented by the Formula (I) is obtained by treating polyglycolic acid represented by the Formula (II):



(where x in the Formula (II) represents the same meaning as above) with an acetylating agent.

Polyglycolic acid, which is a raw material of the compound pertaining to the present invention, is normally manufactured by a ring-opening polymerization reaction of a glycolide in a known method. It is represented by the following reaction formula:



The molecular weight of the polyglycolic acid used here is at least about 10,000 (polymerization degree x = about 150; "about" will be omitted hereinafter), and preferably, from 40,000 to 70,000 (x = 690

to 1,200). If the molecular weight is less than 10,000, melting and molding thereof are impossible. If it is 70,000 or higher, the viscosity becomes large and molding becomes difficult. A method for manufacturing the polyglycolic acid having a molecular weight of 10,000 to 100,000 is described in the publication of U.S. Patent No. 2,668,162.

Polyglycolic acid is obtained by heating a glycolide prepared from oxyacetic acid (glycolic acid) in the presence of an antimony trifluoride catalyst (0.03% of the glycolide), and after 1 hour or more at 195°C, heating it for another 30 minutes at 230°C. The molecular weight is between 10,000 and 100,000, while the melt viscosity at 245°C of the polymer having such a molecular weight falls between about 400 to 27,000 poise.

Moreover, the molecular weight of the polyglycolic acid can be measured as an average molecular weight in a terminal group determination method after dissolving it in a phenol and trichlorophenol mixed solvent.

Next, the embodiments of the method of manufacture pertaining to the present invention will be described. First of all, the polyglycolic acid is made a powder or it is granulated and allowed to react with an appropriate acetylating agent. Although the acetylating agent is normally used with a reaction solvent, a reaction solvent can be further used if necessary. The polyglycolic acid is applied

between a reaction temperature of 0°C and 200°C, and is allowed to react at the reflux temperature of the reaction solvent.

The resulting acetylated polyglycolic acid is washed sufficiently, and after it is dried, it is a finished product. Its pyrolysis temperature is at least 300°C.

In the method of the present invention, acetic acid, acetic anhydride, acetyl chloride, and the like are disclosed for the acetylating agent which acetylates the polyglycolic acid. However, we are not limited thereto. The acetylating agent and/or an organic solvent that is inactive in the reaction system is used for the reaction solvent. Although it includes acetic acid, acetic anhydride, pyridine, picoline, dimethyl formamide, dimethyl sulfoxide, dioxane, benzene, toluene, xylene, and the like, the organic solvent is not limited thereto.

In the method of the present invention, in addition to the polyglycolic acid, acetylating agent, and solvent, a solvent which accelerates the reaction, and a cocatalyst may be added. Specific examples include sulfuric acid, p-toluene sulfonic acid, triethylboran, phosphorus oxychloride, etc. However, we are not limited thereto. /3

If another acetylating agent is used in place of the acetylating agent in the present invention, the applicable acetylated polyglycolic acid can be obtained.

For example, if benzoyl chloride is used, a benzoylated polyglycolic acid is obtained. If propionic anhydride is used, a propionylated polyglycolic acid is obtained. In addition, by using, e.g., a glycolic acid and lactic acid copolymer in place of the polyglycolic acid in the present invention, an acetylated product thereof can be obtained.

The acetylated polyglycolic acid of the present invention exhibits a decomposition temperature of 300°C or higher. Because the difference between the decomposition temperature and the fusion temperature is at least 70°C, melting and molding thereof are easy, and an absorbable and hydrolyzable molded product having a wide range of characteristics can be manufactured. Although the acetylated polyglycolic acid of the present invention is suited for use as surgical sutures, it also can be applied to many medical applications. Specific examples thereof are cited as follows.

A. Acetylated polyglycolic acid itself

1. Molded or machined solid-state products

- a. pins, clamps, screws, and plates for orthopedic surgery
- b. clips (e.g., for vena cava use)
- c. socks, buttons, snaps
- d. bone substitution materials
- e. needles
- f. semi-permanent intrauterine devices
- g. temporary waster water pipes, test tubes, capillaries

- h. in vivo function-promoting embedded plates
 - i. vascular transplant materials or retention materials
 - j. external ducts for kidney and cardiopulmonary devices
 - k. flat disk for spinal use
2. Knitted/woven fibril products (including velour)
- a. burn dressings
 - b. padding cloths for hernia
 - c. absorptive paper or gauze
 - d. dressings for [illegible]
 - e. surface substitution materials
 - f. gauze, cloth, sheet, felt or sponge for hemorrhage used in the liver and other internal organs

- g. gauze bandages
- h. dental packing materials
- i. binding thread for surgery

3. Other

- a. flakes or powders for burns and abrasions
- b. wire substitution materials for immobilization
- c. foams for absorbable accessory materials

B. As compositions

- 1. Molded or machined solid-state products
 - a. slowly digestable ion exchange resins
 - b. slowly digestable drug separation agents (pills, pellets)

- c. pins, needles and the like for reinforced bone
- 2. Fibril products

- a. artery substitution materials
- b. skin surface bandages or dressings

A practical example of the present invention is shown next. A method for spinning the compound of the present invention will also be described as a reference example.

Moreover, the logarithmic viscosity number in the practical example was measured at a 0.5% concentration at $30\pm0.1^{\circ}\text{C}$ using an Ubbelohde viscometer upon dissolving the polymer in a mixed solvent of phenol (10 parts by weight) and trichlorophenol (7 parts by weight).

Practical Example 1

10 g polyglycolic acid prepared from a glycolide in the method of manufacture described in U.S. Patent No. 2,668,162 (logarithmic viscosity number: 0.44; fusion temperature: 218°C ; decomposition temperature: 256°C) were mixed with 50 mL of acetic anhydride, and allowed to react under heating and refluxing for 1 hour. After the reaction ended, the product was cooled and filtered, and the crystal was washed with methyl alcohol. Furthermore, unreacted acetic anhydride and the acetic acid of the reaction by-product were removed by extraction by perfusion overnight with acetone using a Soxhlet extractor. The product was subsequently dried under reduced pressure for 3 hours at 120°C , and an acetylated polyglycolic acid having a

1.30 logarithmic viscosity number was quantitatively obtained (fusion temperature: 225°C; decomposition temperature: 302°C). Upon dissolving this in trifluoroacetic acid and studying the NMR spectra, a characteristic spectrum (5.0 PPM) of the methylene group of the main chain and the acetyl group characteristic spectrum (2.3 PPM, includes trace integral) were detected. Elemental analysis values C : 41.55%, H : 3.76% /4

IR(cm^{-1}): 2880, 1750, 1440,
1375, 1140, 1085, 890, 840, 720

Reference Example

A plunger extractor was charged with the acetylated polyglycolic acid obtained in Practical Example 1, and spun after attaching a monohole having a spinneret diameter of 0.5 mm at a spinneret temperature of 240°C and a melt temperature of 260°C. The melt discharged through the spinneret was continuously guided through water, cooled and solidified, and subsequently wound to obtain a fiber sample. The density of the undrawn yarn was 1,455 g/cm³, the tensile strength was 7.96 kg/mm², and the initial Young's modulus was 321 kg/mm². This undrawn yarn was drawn 3.1-fold in 170°C air to obtain an acetylated polyglycolic acid having a density of 1,569 g/cm³, strength of 57.9 kg/mm², initial Young's modulus of 930 kg/cm² and elongation of 15.70%.

⑯ 日本国特許庁 (JP) ⑪ 特許出願公開
 ⑫ 公開特許公報 (A) 昭56—157422

⑩ Int. Cl. ³ C 08 G 63/42 A 61 K 47/00 A 61 L 17/00 C 08 G 63/46	識別記号 庁内整理番号 6505—4 J 7057—4 C 6617—4 C 6505—4 J	⑬ 公開 昭和56年(1981)12月4日 発明の数 2 審査請求 未請求
---	---	---

(全 4 頁)

⑭ ポリグリコール酸アセチル化物およびその製造方法

大牟田市山下町35番地
新田一成

⑮ 特願 昭55—59464

大牟田市延命寺町213番地

⑯ 出願 昭55(1980)5月7日

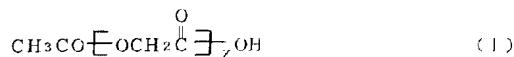
三井東圧化学株式会社
東京都千代田区霞が関3丁目2番5号

⑰ 発明者 高柳弘

明細書

1. 発明の名称

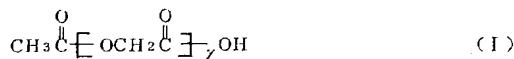
ポリグリコール酸アセチル化物およびその製造方法



(式(I)中、 α は記と同じ意を表わす)

2. 特許請求範囲

1. 式(I)



(式(I)中、 α は約150から約1500の整数を表わす)

で示されるポリグリコール酸アセチル化物。

3. 発明の詳細な説明

本発明は重合反応生成物、更に詳しくは、少くとも約10,000の分子量を有するポリグリコール酸の末端水酸基をアセチル化剤を用いてアセチル化することによつて製造することの出来る通常は固体の生体吸収性及び加水分解性を有する重合反応生成物およびその製造方法に関する。本発明における重合反応生成物は、繊維状物質や自己支持膜等に加工されて、離合糸または結合糸の如き無菌外科手術用材として、あるいは動物生体内に一定量の薬物を制御しながら連続投与するための器具としてなど、医学分野において有用な用途が開かれている。

2. α が約690から約1200である特許請求の範囲1項記載の化合物。

3. 式(II)



(式(II)中、 α は約150から約1500の整数を表わす)

で示されるポリグリコール酸をアセチル化剤を用いて処理することによつて、式(I)

従来上述のような用途に主材としてポリグリコール酸が用いられるることは公知(例えは特公昭

43-5192)であるが、この場合、融解温度が210℃から230℃の間であり、かつ分解温度が250℃から260℃の間であるため、溶融成型する際の温度設定可能範囲がせまく、成型工場のコントロールが困難である。

本発明者らはこのポリグリコール酸の欠点を改善するために銳意研究を重ねた結果、ポリグリコール酸のもつ生体吸収性という特性を失なうことなく、かつ容易に溶融成型出来る熱安定性の良い化合物を得ることに成功し、本発明を完成するに至った。

すなわち本発明は、式(I)



{ 式(I)中、 x は約 150 から約 1500 の間の
整数を表わす }

で示されるポリグリコール酸アセチル化物に関するものであり、このものは溶融温度（220℃～235℃）と熱分解温度（300℃～315℃）との差が大きく、特に α が690～1200のも

成型が不可能であり、70,000以上になると粘度が大きくなり成型が困難となる。分子量が10,000～100,000のポリダリコール酸の製造方法は、例えば、米国特許第2,668,162号明細書に記載されており、概略を述べると次の通りである。

オキシ酢酸(グリコール酸)から調製したグリコライドを三フッ化アンチモン触媒(0.03%対グリコライド)の存在下で加熱し195°Cで1時間以上、さらに230°Cで30分加熱すると、ポリグリコール酸が得られる。分子量は10,000から100,000の間にあり、このような分子量の重合体の245°Cの溶融粘度は約4.0.0から27.0.0ボイズの間にある。

なお、ポリグリコール酸の分子量は、フエノール—トリクロロフエノール混合溶媒に溶解させて、末端基定量法により平均分子量として測定することができる。

次に本発明に係る製造方法の実施態様例について述べる。まず、ポリグリコール酸を粉末もしく

特開昭56-157422(2)

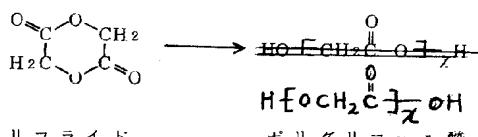
式(I)で示される化合物は、式(II)



(式(II)中、 χ は前記と同じ意を表わす)

で示されるポリグリコール酸をアセチル化剤を用いて処理することにより得られる。

本発明に係る化合物の原料であるポリクリコル酸は通常公知の方法でグリコライドの開環重合により製造される。これを反応式で表せば次のとおりである。



ここに用いるポリグリコール酸の分子量は少なくとも約 10,000 (重合度 $x =$ 約 150) (以下約を略す) を有し、40,000 から 70,000 ($x = 690 \sim 1200$) の間を有するものが好ましい。分子量が 10,000 未満であると、溶媒

は粒状とし、適當なアセチル化剤と反応させる。通常はアセチル化剤が反応溶媒をもかねるが、もし必要とあればさらに反応溶媒を使用してもよい。反応温度は0°Cから200°Cの間が適用され、反応溶液の還流温度で反応させることも出来る。

生成したポリグリコール酸アセチル化物は十分に洗浄され乾燥後製品となる。このものの熱分解温度は少なくとも 300°C を有する。

本発明の方法において、ポリグリコール酸をアセチル化するアセチル化剤としては酢酸、無水酢酸、塩化アセチルなどが例示されるが、これに限定されるものではない。反応溶媒としては、アセチル化剤および／または、反応後に不活性な有機溶媒が使用される。例えば酢酸、無水酢酸、ピリジン、ピコリン、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、ジオキサン、ベンゼン、トルエン、キシレン、などがあるが、この限りではない。

本発明の方法においてポリグリコール酸、ア

セチル化剤、溶媒の他に反応を促進する触媒、助触媒を添加してもよい。具体例としては、硫酸、塩酸、バラトルエンスルホン酸、トリエチルボラオキシ塩化リジンなどがあるが、これらに限定されるものではない。

本発明においてアセチル化剤の代りに他のアシル化剤を用いれば、相当するポリグリコール酸のアシル化物を得ることができる。

例えば、ベンゾイルクロライドを用いるとポリグリコール酸ベンゾイル化物が得られ、無水プロピオン酸を用いるとポリグリコール酸プロピオニル化物が得られる。また、本発明においてポリグリコール酸の代りに、例えば、グリコール酸と乳酸の共重合体を用いれば、そのアセチル化物が得られる。

本発明のポリグリコール酸アセチル化物は300°C以上の分解温度を示し、融解温度との差が少なくとも70°C以上あるために溶融成型が容易となり、かつ広い特性範囲をもつ吸収性・加水分解性成型物を製造することが可能である。本発明のポ

c. 吸収性の紙又はガーゼ
d. ~~禁~~ 用ドレッsing

e. 表面用代用物

f. 肝臓や他の内部器官に用いる出血用ガーゼ、布、シート、フェルト又はスポンジ

g. ガーゼ包帯

h. 歯科用つめ物

i. 外科用縫合糸

3. その他

a. やけどや擦過傷用のフレークまたは粉末
b. 固定する場合のワイヤー代替物
c. 吸收可能な補綴材としてのフォーム

B. 純成物として

1. 成形されまたは機械加工された固体製品

a. ゆっくり消化され得るイオン交換樹脂
b. ゆっくり消化され得る薬物分離剤（丸剤、ペレット）

c. 補強された骨用のピン、針等

2. 原縫合糸

a. 動脈代用物

リグリコール酸アセチル化物は吸収性縫合糸として外科用縫合糸に使用するのに適しているが、他に多くの医学用途にも適用可能である。その具体例として次のようなものが挙げられる。

A ポリグリコール酸アセチル化物自体

1. 成形され、機械加工された固体製品

- a. 整形外科用のピン、かん揃子、ねじ、平板
- b. クリップ（例えば空静脈用）
- c. ホック、ボタン、スナップ
- d. 骨代用物
- e. 針

f. 半永久性子宮内用具（精子を殺さない）

g. 一時的な排水管、試験管又は毛細管

h. 機能促進用体内埋め込み板

i. 血管移植材又は保持材

j. 腎臓や心肺装置用の体外導管

k. せきつい用平円盤

2. 編まれ織られた原縫合糸製品、ペロアを含む

- a. やけど用ドレッsing
- b. ヘルニア用当て布

b. 皮膚表面用包帯

次に本発明の実施例を示し、併せて本発明化合物の紡糸方法を参考例として説明する。

なお、実施例中の対数粘度は重合物をフエノール（10重量部）とトリクロルフエノール（7重量部）の混合溶媒で溶解し、Ubbelohde 粘度計を用いて30±0.1°C濃度0.5%で測定した。

実施例1

米国特許第2,668,162号に記載される製造方法によりグリコライドから調製したポリグリコール酸10g（対数粘度0.44、融解温度218°C、分解温度256°C）を50mlの無水酢酸と混合し、1時間加熱還流下反応させた。反応終了後冷却、沪過して結晶をメチルアルコールで洗浄した。さらにソックスレー抽出器を用いて一夜アセトンで洗い流すことにより結晶中の未反応の無水酢酸および反応副生成物の酢酸を抽出除去した。その後120°Cで3時間減圧乾燥して、対数粘度1.30のポリグリコール酸アセチル化物（融解温度225°C、分解温度302°C）を定量的に得た。

このものをトリフルオロ酢酸に溶解させNMRスペクトルを調べたところ、主鎖のメチレン基の特性スペクトル(5.0PPM)の他にアセチル基の特性スペクトル(2.3PPM; メチレンに対し微量の横分値をもつ)を検出した。元素分析値C:

41.55%、H: 3.76%。

IR(cm^{-1}): 2880、1750、1440、
1375、1140、1085、890、840、
720。

参考例

実施例1で得られたポリグリコール酸アセチル化物をプランジャー押出機に装入し、^押金直径0.5mmのモノホールを取りつけ、^口金温度240°C、溶融温度260°Cで紡糸した。紡糸^口金から吐出された溶融物を連続的に水中に導き、冷却固化した後、巻取り、これを纖維試料とした。未延伸糸は密度1.455g/cm³、引張強度7.96kg/mm²、初期ヤング率321kg/mm²であった。この未延伸糸を170°Cの空気中で3.1倍延伸して密度1.569g/cm³、強度57.9kg/mm²、初期ヤング

率93.0kg/cm²、伸度15.70%のポリグリコール酸アセチル化物纖維を得た。

特許出願人 三井東圧化学株式会社